

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

**Pathologie und Epidemiologie gutartiger Tumoren  
und Dysplasien der weiblichen Brustdrüse  
mit besonderer Berücksichtigung der Adenofibromatose**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen  
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Horst Schramm aus Birstein

Mainz 1972



Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. H. Bredt)

**Pathologie und Epidemiologie gutartiger Tumoren  
und Dysplasien der weiblichen Brustdrüse  
mit besonderer Berücksichtigung der Adenofibromatose**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen  
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von Horst Schramm aus Birstein

Mainz 1972

**Dekan:**

**Prof. Dr. K. H. Bäßler**

**Referent:**

**Prof. Dr. R. Bässler**

**Korreferent:**

**Prof. Dr. H. Bredt**



Meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet



|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einleitung                                                     | 1  |
| 2. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen                           | 4  |
| 2.1. Mastopathia chronica cystica                                 | 4  |
| 2.2. Fibrosis mammae                                              | 9  |
| 2.3. Sklerosierende Adenose                                       | 12 |
| 2.4. Mazoplasie (Mastodynne)                                      | 16 |
| 2.5. Adenofibromatose                                             | 21 |
| 3. Eigene Untersuchungen                                          | 24 |
| 3.1. Frage- und Aufgabenstellung                                  | 24 |
| 3.2. Untersuchungsgut und Methoden                                | 25 |
| 3.3. Ergebnisse statistischer Untersuchungen zur Altersverteilung | 29 |
| 3.4. Häufigkeit und Verteilung benignen und malignen Mammatumoren | 30 |
| 3.5. Tumorgröße in der Brustdrüse                                 | 31 |
| 3.6. Anamnesedauer bei Tumorerkrankungen                          | 32 |
| 4. Häufigkeitsrelationen gutartiger Mammatumoren und Dysplasien   | 34 |
| 4.1. Adenofibromatose                                             | 34 |
| 4.2. Sklerosierende Adenose                                       | 34 |
| 4.3. Fibrosis mammae                                              | 35 |
| 4.4. Mastopathia chronica cystica                                 | 36 |
| 4.5. Adenom                                                       | 37 |
| 4.6. Fibroadenom                                                  | 39 |
| 4.7. Mastitis                                                     | 39 |
| 4.8. Gynäkomastie                                                 | 39 |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 5. Die Pathologie der Adenofibromatose der<br>Mamma                      | 42 |
| 6. Normale und pathologische Histologie<br>des Drüsenläppchens der Mamma | 52 |
| 7. Zusammenfassung                                                       | 57 |
| 8. Literatur                                                             | 60 |
| 9. Lebenslauf                                                            | 72 |

## I. Einleitung

Die gutartigen Veränderungen weiblicher Brustdrüsen lassen sich in zwei große Gruppen einteilen, und zwar in Neoplasien und Dysplasien.

Seit Jahrzehnten sind beide Erkrankungsformen häufig Gegenstand klinischer, histologischer und statistischer Untersuchungen gewesen. Neben den Uterusmyomen und den Prostataadenomen stehen die benignen Mammatumoren an der Spitze aller Neoplasien. Deren potentielle Bedeutsamkeit als Präkanzerosen, das vielfach gleichzeitige Auftreten von Mammakarzinomen und gutartigen Milchdrüsentumoren und nicht zuletzt differentialdiagnostische Unsicherheiten fordern daher sorgfältige statistische und histologische Untersuchungen.

Statistische Erhebungen aus dem histologischen Einsendematerial des Pathologischen Institutes der Universität Mainz von Probeexcisionen und Amputationen weiblicher und männlicher Brustdrüsen wurden mit dem Ziel durchgeführt, die häufigsten Dysplasien der weiblichen Brustdrüse in ihrer Epidemiologie und Pathomorphologie zu charakterisieren. Neben der Mastopathia chronica cystica mit 1099 Diagnosen, den Formen der Fibroadenome mit 525 Diagnosen soll die als Adenofibromatose gekennzeichnete Erkrankung der Mamma in den Vordergrund dieser Studien gestellt werden. In der Literatur wird die Adenofibromatose kaum erwähnt, und ihre Beziehungen zu Altersverteilung, Histologie und Pathogenese sind nur unzulänglich angegeben. In der Darstellung meiner Nachforschungen zu diesem Themenkreis werde

ich versuchen, über die allgemeine Statistik der Dysplasien und gutartigen Neoplasien hinausgehend, zur Klärung der Pathohistologie und Histometrie der Adenofibromatose beizutragen.

Unter dem Oberbegriff der "Dysplasien" der Mamma verstehen wir eine Gruppe, wenngleich in historischer Sicht unterschiedlicher, jedoch in ihrer Ätiologie, Klinik und Histologie ähnlicher Veränderungen. 1811 gab Colles eine erste genauere Beschreibung dieser Veränderungen und wies bereits damals auf die hormonelle Dysregulation als deren ätiologischer Faktor hin. Vom 19. Jahrhundert bis zur Gegenwart ist eine Reihe von Begriffen geprägt worden, die die Bemühungen um eine pathomorphologische Beschreibung und Systematik widerspiegeln: "serocystic disease" (Brodie 1846), "Maladie cystique" (Reclus 1883), "blue domed cysts" (Bloodgood 1921), "cystiphorous desquamative epithelial hyperplasie" (Cheatle und Cutler 1931), "fibroadenomatosis cystica" (Semb 1928), Fibroadenose, Mazoplasie, Mastodynne, sklerosierende Adenose" und "mamary dysplasia" (Geschickter 1945).

Als Ausdruck endokriner Dysfunktionen von Frauen im geschlechtsreifen Alter ist die Dysplasia mammae weder entzündlicher noch echter neoplastischer Natur. Die Ausbildung der verschiedenen Dysplasieformen steht in enger Beziehung zur Funktion der Ovarien und der Physiologie der Lappchenbildung. Aus diesem Grunde treten die Veränderungen nur vereinzelt vor der Pubertät und selten nach der Menopause in Erscheinung. Obwohl die hormonale Ätiologie als erwiesen gilt, finden wir zahlreiche Hinweise

(Speert 1941, Taylor 1936), daß weitere Faktoren z.B. hereditärer, lokaler und nervöser Art eine Rolle spielen (Ewing 1940).

Nach Morehead (1965) werden die Dysplasien der Mamma durch einen oder mehrere der folgenden Punkte charakterisiert:

1. Unvollständige Entwicklung der Drüsenläppchen, wobei Größe und Zahl der Lobuli variieren.
2. Hyperplasie des Gängepithels
3. Hyperplasie des Bindegewebes mit Infiltration und Dissoziation der Läppchen, sowie Hyalinose und Sklerose
4. Zunahme von Rundzellen
5. Gangektasie und Ausbildung von Cysten.

Auf der Grundlage dieser Kriterien teilt Morehead (1965) die Dysplasien in vier Typen ein: Mazoplasie, sklerosierende Adenose, Mastopathia chronica cystica und die fibröse Dysplasie. Cope-land (1960) spricht von drei Veränderungen: Mazoplasie, sklerosierende Adenose und Mastopathia chronica cystica, während Stahl und Englert (1954) sowie Mohrmann (1962) neben der Mazoplasie und der Mastopathia chronica außerdem die Gynäkomastie hinzurechnen.

## 2. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen

### 2.1. Mastopathia chronica cystica

Reclus beschrieb 1883 als Erster eingehend dieses Krankheitsbild unter dem Namen "Maladie cystique des mamelles", obwohl sich unter anderem schon Cooper (1845), Brodie (1846), Langhans (1873) und Billroth (1880) um eine pathomorphologische Deutung bemüht hatten.

Während Billroth 1880 die Ursache dieser Krankheit in einer chronischen Entzündung sah, faßten andere (Reclus 1893, Schimmelbusch 1892, v. Saar 1907) die Mastopathie als Tumorbildung oder Gewebsmißbildung (Krompecher 1924) auf. In jüngerer Zeit wurde jedoch mehr ein Bezug zwischen der Mastopathia chronica cystica und hormonalen Regulationsstörungen aufgezeigt (Sebening 1925, Dietrich 1926, Moskowicz 1927, Klose 1951, Konjetzny 1954).

Die unterschiedlichen Anschauungen über die Ätiologie und Pathogenese der Mastopathia chronica cystica beeinflussten unmittelbar deren Benennung. Vielfach wurde früher und wird teilweise heute noch die Mastopathia chronica cystica dem allgemeinen Begriff einer "Dysplasie" gleichgestellt, so daß aus einer solchen Diagnostik eine Sammeldiagnose einer Reihe verschiedener Krankheitsbilder wurde. Konjetzny führt 1954 in seinem Buch bereits über vierzig Bezeichnungen der Mastopathia chronica cystica auf: Chronisch cystische Mastitis, Cystenmamma, Cystadenom, diffuse Fibromatose mit Cystenbildung, Fibrosis cystica, fibrocystic disease, Mastopathia ovarica, Zyklomastopathie und andere mehr.

Die Häufigkeit der Mastopathia chronica cystica wird in der Literatur völlig unterschiedlich dargestellt, wobei die Angaben von 7,1 % (Läwen 1934) bis 68 % (Lindgren 1936) reichen. Die Gründe für diese weit voneinander abweichenden Aussagen sind vielfältig: Solth und Löhr (1960) zählen zu dem Begriff der Mastopathie alle proliferativen, fibroadenomatösen, diffusen ebenso wie die zystischen Formen mit isolierten Knotenbildungen, während v. Albertini (1955) die Mastopathie als akute Wucherung des Milchgangepithels verschiedener Intensität definiert. Werthemann (1961) bezeichnet als Mastopathie die typische, zystische und fibrose Veränderung des Drüsengewebes.

Zu bemerken ist, daß zur unterschiedlichen Definition und unterschiedlichen histologischen Beurteilung ungleichwertige Voraussetzungen der statistischen Angaben hinzukommen, in dem sich zum Teil auf Sektionsfälle, Einsendematerial eines Pathologischen Institutes oder auf rein klinische Angaben bezogen wird. Aus diesem Grund sind alle statistischen Prozentwerte mit Skepsis zu betrachten und dürfen nur im Zusammenhang mit der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) gesehen werden.

Das histologische Bild der Mastopathia chronica cystica ist gekennzeichnet durch Veränderungen der Drüsenläppchen, der Gänge, des Epithels und des Bindegewebes. Auffallend sind die in verschiedener Anzahl und wechselnder Größe auftretenden Cysten, die von einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidet werden. Als Folge des intracystischen Drucks sind die begrenzenden Epithelien an

einigen Stellen völlig verschwunden beziehungsweise abgeflacht. Böhmig (1964) gliedert die Cysten nach ihrer Herkunft in Drüsenektasien, Ektasien der terminalen Ductus und interlobuläre Gangcysten. Eine auffällige Besonderheit stellen die "blassen oder "hellen", auch von Saarschen Epithelien dar, mit ihren großen, eosinrot gefärbten und protoplasmareichen Epithelien, die von Hamperl (1939) als Onkocysten aufgefaßt werden. Die Mehrzahl der Drüsenläppchen ist atrophisch und unregelmäßig gestaltet. Die Tubuli sind zahlenmäßig vermindert, ektatisch oder zystisch erweitert. Das reticuläre Stroma ist oft durch kollagenes oder hyalines ersetzt. Rundzellige Infiltrate um Cysten, Gänge und Läppchen sind konstant vorhanden.

Klinisch bedeutsam sind die Epithelproliferationen der Mastopathia chronica cystica, die Semb (1928) als Proliferationszentren bezeichnet hat. Diese können als intracystische Papillome oder als intrakanalikuläre Zellwucherungen in Erscheinung treten. Hier gilt es als wesentlich, nachzuweisen, daß die Basalmembran überall intakt sind und keine sonstigen Zeichen einer malignen Entartung vorhanden sind.

Tab. 1 Altersangaben bei Mastopathia chronica  
cystica (M.c.c.)

a) Bevorzugte Altersgruppe der M.c.c.

|             |           |               |
|-------------|-----------|---------------|
| v. Saar     | 1907      | 45 - 50 Jahre |
| Sebening    | 1925      | 20 - 50 "     |
| Askanazy    | 1931      | 34 - 43 "     |
| Liedberg    | 1931      | 40 - 50 "     |
| Campbell    | 1934      | 40 - 47 "     |
| Taylor      | 1936      | 30 - 40 "     |
| Geschickter | 1945      | 41 - 45 "     |
| Stahl       | 1948 - 50 | 40 - 50 "     |
| Englert     |           |               |
| Severi      | 1954      | 40 - 47 "     |
| Bühnig      | 1955 - 62 | 46 - 60 "     |
| Haagensen   | 1957      | 35 - 50 "     |

b) Durchschnittsalter der M.c.c.

Schwankungsbreite

|                      |           |          |               |
|----------------------|-----------|----------|---------------|
| Bertels              | 1913      | 44 Jahre | 33 - 62 Jahre |
| Kudji                | 1921      | 47 "     | 31 - 74 "     |
| Semb                 | 1928      | 44 "     | 15 - 65 "     |
| Kückens              | 1928      | 42 "     | 16 - 76 "     |
| Fischer              | 1925      | 44 "     | 28 - 60 "     |
| Whitehouse           | 1934      | 37 "     |               |
| Chir.Kl.<br>Zürich   | 1935 - 55 | 44 "     | 16 - 80 "     |
| Baumgartner<br>Stamm | 1943 - 62 | 43 "     |               |
| Stahl                | 1948 - 50 | 41 "     |               |
| Englert              |           |          |               |
| Severi               | 1954      | 41 "     |               |

Tab. 2 Häufigkeit der Mastopathia chronica  
cystica (M.c.c.)

|     | Autor               | Jahr    | Gesamtzahl der<br>untersuchten<br>Mammatumoren<br>(gut- u. bösart.) | davon M.c.c.<br>in % |
|-----|---------------------|---------|---------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 2 a | Peck<br>White       | 1922    | 331                                                                 | 16,3                 |
|     | Semb                | 1938    | 608                                                                 | 25,0                 |
|     | Stamm               | 1943-56 | 200                                                                 | 56,0                 |
|     | Baumgartner         | 1943-62 | 349                                                                 | 43,1                 |
|     | Widow               | 1949-64 | 1948                                                                | 16,9                 |
|     | Kraushold           | 1957-59 | 368                                                                 | 34,2                 |
| 2b  |                     |         | (nur gutartige)                                                     |                      |
|     | Burkhardt           | 1935-55 | 365                                                                 | 38,0                 |
|     | Gummel<br>Wildner   | 1955    | ?                                                                   | 61,0                 |
|     | Hodge<br>Surver     | 1959    | 466                                                                 | 62,6                 |
|     | Mc Swain<br>Fleming | 1925-45 | 337                                                                 | 39,4                 |
|     | "                   | 1946-50 | 327                                                                 | 65,1                 |
|     | "                   | 1951-55 | 812                                                                 | 71,9                 |
|     | "                   | 1956-60 | 1046                                                                | 77,9                 |
| 2c  |                     |         | Untersuchungsgut<br>(Sektionen)                                     |                      |
|     | Lindgren            | 1936    | 60                                                                  | 68,0                 |
|     | Möbius<br>Nizze     | 1966    | 114                                                                 | 64,0                 |
| 2d  |                     |         | (gesunde Frauen)                                                    |                      |
|     | Läwen               | 1934    | 2419                                                                | 7,1                  |
| 2e  |                     |         | (histol. Einsendg.<br>von Mammatumoren)                             |                      |
|     | Rose                | 1954    | 645                                                                 | 24,8                 |
|     | Severi              | 1954    | 999                                                                 | 12,8                 |
|     | Böhmig              | 1953-62 | 4164                                                                | 57,8                 |
|     | Zürich              | 1957    | 950                                                                 | 14,7                 |

## 2.2. Fibrosis mammae

Gemeinhin wird die Fibrosis mammae nicht als eigenständige Form der Dysplasie der weiblichen Brustdrüse betrachtet, sondern häufig der Mastopathia chronica cystica zugerechnet. Ihr Krankheitsbild, von Cheatle und Cutler (1931) unter dem Namen "fibromatosis" beschrieben, wird in die Nähe der Mazoplasie gerückt. Begriffe wie "chronic indurative mastitis" (Steward 1950), "fibrous disease of the breast" und "fibrosis of the breast" werden im Schrifttum genannt.

Die Ätiologie dieser Krankheit wird in einer hormonellen Dysfunktion gesehen. Nach Haagensen (1957) ist die Fibrosis mammae beispielhaft für eine selektive Stimulation der fibroblastischen Elemente des Drüsengewebes, da sie - im Gegensatz zu anderen Dysplasien - nicht mit einer epithelialen Proliferation einhergehen.

Verschiedentlich wird auf die Ähnlichkeit der histologischen Veränderungen zwischen der Fibrosis und den Involutionsvorgängen der Brustdrüse in der Postmenopause hingewiesen (Cheatle und Cutler 1931, Vassar und Culling 1959, Maximow 1964), wobei es zum Schwund der epithelialen Strukturen kommt, verbunden mit einer Umwandlung des kollagenen Bindegewebes in eine homogene Masse.

Die klinischen Zeichen der Fibrosis mammae zeigen sich in einem schmerzlosen, nicht abgrenzbaren Tumor von fester Konsistenz und nur geringer Beweglichkeit. Ihr klinisches Bild unterscheidet sich

nur geringfügig von einem Karzinom. Allerdings fehlt der Fibrosis mammae die bei malignen Mammatumoren so häufig auftretende Einziehung der Haut.

Das auffälligste Merkmal der Fibrosis mammae ist die diffuse Bindegewebsvermehrung, die einerseits durch eine zahlenmäßige Vermehrung der Bindegewebsfasern, andererseits durch eine Faserverbreiterung gekennzeichnet ist. Gegen das mehr feinfaserige und zellreichere Bindegewebe der senilen und praesenilen Involution und gegen das lockere, zellreiche Läppchenstroma oder gegen das Zwischengewebe eines Fibroadenoms ist das Bindegewebe der Fibrosis mammae deutlich abgrenzbar (Kückens 1928). Die Proliferation des Bindegewebes führt zu einer Auseinanderdrängung der Drüsenläppchen. Eine Dissoziation der Lobuli durch von außen einwachsende hyaline Bindegewebsstränge beherrscht das histologische Bild. In der Übersicht sind ohnehin nur relativ wenige, oft nur eine geringe Zahl von Sprossen enthaltende atrophisierte Drüsenläppchen zu sehen. Das im Regelfalle zweischichtige Drüsenepithel ist atrophisiert und zeigt eine unregelmäßige Anordnung.

Tab. 3a Häufigkeit der Fibrosis mammae

3a

|       |         |      |           |       |        |       |
|-------|---------|------|-----------|-------|--------|-------|
| Widow | 1949-64 | 1948 | Mammatum. | davon | Fib.m. | 1,7 % |
| Stamm | 1957    | 809  | "         | "     | "      | 5,6 % |

3b Altersverteilung der Fibrosis mammae

Haagensen: 1939-67 119 Fälle von Fib. m.

Alter: 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49

Fib.m.: 2,5 % 10,0% 8,5 % 18,5% 31,0% 17,7%

Alter: 50-54 55-59

Fib.m.: 11,0% 0,8%

Widow: 1949-64 34 Fälle von Fib. m.

Alter: unter 20 20-29 30-39 40-49 50-59 über 60

Fib.m.: 2,9% 2,9% 35,3% 26,4% 20,6% 11,8%

3c Bevorzugte Altersgruppe bei Fibrosis mammae

Robbins: 30-35 Jahre

3d Durchschnittsalter der Fibrosis mammae

Haagensen 1939-67 40,3 Jahre Schwankungsbreite  
23 - 56 Jahre

Vassar 1959 33 Jahre Schwankungsbreite  
Culling 17 - 49 Jahre

### 2.3. Sklerosierende Adenose

Die sklerosierende Adenose wurde von Schimmelbusch 1892 unter dem Namen "papilläres Cystadenom" beschrieben. Bloodgood (1921) benannte dieses Krankheitsbild "diffuse nonencapsulated cystic adenomatous type of chronic cystic mastitis", Cheatle und Cutler (1931) "epithelial neoplasia", Campbell (1934) "adenocystic disease" und Lewis und Geschickter (1938) "Adenosis". Hamperl (1939) hebt als erster die Bedeutung der Myoethelien (Korbzellen) bei der sklerosierenden Adenose hervor, wodurch die neuen Bezeichnungen "Korbzellwucherung" "Myoepithelialer Tumor" geprägt wurden. Geschickter (1945) sieht in dieser Veränderung eine späte Manifestation der Mazoplasie.

Die Stellung der sklerosierenden Adenose - eine fraglos gutartige Veränderung der weiblichen Brustdrüse - liegt in der Tatsache begründet, daß es aufgrund des eigenartigen histologischen Bildes zur Verwechslung mit einem Karzinom kommen kann. Meyer (1957) stellte bei 61 wegen eines angeblichen Karzinoms mastektomierten Frauen zwischen 20 und 35 Jahren nachträglich 12 mal die Diagnose "Myoepithelialer Tumor".

Makroskopisch können zwei Formen der sklerosierenden Adenose unterschieden werden. Erstens der scharf abgegrenzte, gut verschiebbliche Knoten und zweitens die viel häufigeren multiplen kleinen Herde. Die Mehrzahl der betroffenen Frauen ist kinderlos, leidet an Nervosität, ist untergewichtig und hat einen unregelmäßigen Menstruationszyklus.

Die sklerosierende Adenose ist histologisch gekennzeichnet durch Proliferation des Epithels der terminalen Tubuli unter Ausbildung von kleinen intraduktalen Adenomen und Papillomen mit Dilatation und zystischer Ausweitung der Tubuli und Azini (Geschickter 1945). Die diffuse Fibrose und Sklerose erlaubt es nicht zwischen periductalem und intralobulärem Bindegewebe zu unterscheiden und führt andererseits zur Verwischung der Läppchengrenzen. Das vorliegende histologische Bild kann daher zu der irrigen Annahme verleiten, es liege ein maligner Tumor vor. Es fehlen jedoch vermehrte Mitosen, Polymorphie und die sonstigen Zeichen der Malignität.

Tab. 4 Häufigkeit der sklerosierenden Adenose

| 4 a Autor | Jahr | Gesamtzahl der gutartigen<br>Mammatumoren = 100 % |
|-----------|------|---------------------------------------------------|
|-----------|------|---------------------------------------------------|

|                      |         |        |
|----------------------|---------|--------|
| Sandison             | 1958    | 12,2 % |
| Hofmann<br>Boschbach | 1962-67 | 4,9 %  |
| Baumgartner<br>Stamm | 1966    | 3,1 %  |

| 4 b Autor | Jahr | Gesamtzahl aller Mamma-<br>tumoren = 100 % |
|-----------|------|--------------------------------------------|
|-----------|------|--------------------------------------------|

|                      |         |        |
|----------------------|---------|--------|
| Meyer                | 1938-54 | 3,4 %  |
| Foote<br>Stewart     | 1945    | 12,5 % |
| Hofmann<br>Boschbach | 1962-67 | 2,3 %  |

| 4 c Autor | Jahr | von 114 Sektionsfällen,<br>davon skler. Adenose in % |
|-----------|------|------------------------------------------------------|
|-----------|------|------------------------------------------------------|

|                 |      |     |
|-----------------|------|-----|
| Öblius<br>Nizze | 1966 | 7 % |
|-----------------|------|-----|

4 d Altersverteilung der sklerosierenden Adenose

Haagensen 1939 - 55

Alter: unter 20 20-29 30-39 40-49 50-59

skl.Ad: 2,9% 22,9% 37,1% 34,3% 2,9%

Geschickter 1945

Alter: 21-25 26-30 31-35 36-40 41-45

skl.Ad: 8,4% 16,0% 18,8% 22,6% 19,8%

Alter: 46-50 über 50

skl.Ad: 10,3% 3,7%

4 e Bevorzugte Altersgruppe der sklerosierenden Adenose

Geschickter 1943 35 - 44 Jahre

Copeland 1960 35 - 44 "

Dawson 1934 25 - 34 "

Hofmann 1962-67 30 - 50 "

Boschbach

4 f Durchschnittsalter der sklerosierenden Adenose

Haagensen 1956 35 Jahre

Hofmann 1962-67 41,2 "

Boschbach

## 2.4. Mazoplasie

Der Begriff "Mazoplasie" (gr.: mastos-Brust, plasseinbilden) wurde 1931 von Cheatle und Cutler geprägt. Geschickter (1945) nennt die Veränderung im Hinblick auf die in den Brustdrüsen auftretenden Schmerzen "Mastodynie" (gr.: odyne -Schmerz). Auch Namen wie Mastalgie, Neuralgia mammae, chronische Mastitis, endokrine Mastosis, Mastopathia ovarica, Menomastopathie, essentielle Mastodynie und schmerzvolle Knotenbrust sind üblich.

Über das Krankheitsbild der Mazoplasie (Mastodynie), die Cheatle und Cutler 1931 als scharf umschriebene Form bezüglich der Ätiologie, der morphologischen Erscheinung und der Prognose beschrieben, herrschen noch viele Unklarheiten:

Von Jaschke (1955) faßt die Mazoplasie als Neuralgie auf, die von einer Intercostalneuralgie abzugrenzen sei. Nach Widow (1968) liegt der Mazoplasie kein einheitliches Substrat zugrunde und könnte als Vorstadium oder Begleitsymptom einer Mastopathia chronica cystica aufgefaßt werden.

Andere Autoren (v. Jaschke 1955, Samuel 1928, Dietrich 1926) wollen die Bezeichnung "Mazoplasie" ausschließlich auf solche Fälle angewendet wissen, bei denen klinisch und pathologisch anatomisch keine Veränderungen an den Brustdrüsen nachweisbar sind.

Die Ursachen dieses Krankheitsbildes werden keinesfalls einheitlich gedeutet. So wird meistens eine ovarielle Dysfunktion als Ursache angegeben, wobei einer Hyperfollikulinie beziehungsweise einem Follikelhormondefizit eine besondere Bedeutung beige-

messen wird (Samuel 1928). Auch auf eine hypophysäre Störung durch überschießende Produktion von Prolan B (Gabrielanz 1933), auf Mitbeteiligung der Schilddrüse sowie auf Dysfunktion des vegetativen Nervensystems (Feichtiger 1950) wird hingewiesen.

Das hervorstechendste Symptom der Mazoplasie ist der anfallsweise auftretende oder aber über einen längeren Zeitraum andauernde Schmerz. Dieser wird von Kraushold (1961) meist als prickelnd, stechend, drückend, schnürend, seltener als ziehend, brennend und bohrend bezeichnet. Die Beschwerden beginnen meist in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus, um ein bis zwei Tage vor der Menstruation ihre größte Intensivität zu erreichen. Die einsetzende Regelblutung bringt häufig eine Schmerzbefreiung. Nach Meinung von Beuthe (1960), Kraushold (1961) und anderen ist die Mazoplasie oft mit anderen gynäkologischen Erkrankungen vergesellschaftet, zum Beispiel mit Zyklusstörungen, *Flour vaginalis*, Adnexitis, Kolpitis und ovarieller Insuffizienz. Psychische Labilität sowie eine Überfunktion der Schilddrüse werden vermehrt beobachtet. Nach Copeland (1960) sind die an Mazoplasie erkrankten Frauen in zwei Gruppen zu unterteilen: Erstens in Frauen in gebärfähigem Alter mit der Neigung zur Sterilität oder solche, die bis zur Erkrankung kinderlos waren. Die Brustdrüsen seien gewöhnlich gut entwickelt und die Regelanamnese sei unauffällig.

Zweitens in Frauen mit kleinen atrophischen Brustdrüsen und gestörtem Menstruationszyklus.

Nach Cheatle und Cutler (1931) handelt es sich bei der Mazoplasie viel mehr um eine physiologische als um eine pathologische Veränderung, denn die Mazoplasie soll bis zur Menopause in irgendeiner Form in allen Brustdrüsen von Frauen nachzuweisen sein, die Kinder geboren haben. Außerdem soll diese Veränderung in Brustdrüsen von männlichen und weiblichen Neugeborenen vorhanden sein, ebenso während der Pubertät, Schwangerschaft und in einigen weniger aktiven Teilen der Brustdrüsen während der Laktation. Die klinischen und histologischen Erscheinungen der Mazoplasie lassen sich nach der Menopause nicht mehr nachweisen.

Pathohistologisch ist die Mazoplasie durch eine gestörte Läppchenbildung mit Veränderung der Größe und Zahl der Drüsenläppchen gekennzeichnet. Die terminalen Gänge, ihre Aufzweigungen und die Azini sind angefüllt mit abgeschildertem Epithel und Sekret. Die nachfolgende Dilatation kann Ursache der diffusen Schmerzensationen sein. Die Zahl der Drüsenendstücke nimmt zu, eine Verschmelzung tritt nicht auf. Eine Cystenbildung gehört nicht zu dem Bild der Mazoplasie. Das intralobuläre und periductale Bindegewebe ist vermehrt, wodurch einzelne Drüsenläppchen komprimiert oder obliteriert werden können. Die bei den normalen menstruellen Veränderungen auftretende Quellung und Ödembildung des Mantelgewebes ist in bemerkenswerter Stärke zu beobachten (Stahl und Englert, 1954). Zwischen den Bindegewebsfasern sind vereinzelt Lymphozyten zu sehen.

Nach Morehead (1965) ist es unmöglich, die Diagnose "Mazoplasie" aufgrund des makro- und mikroskopischen Bildes zu stellen. Die Diagnose ist mehr klinisch als pathohistologisch zu sichern.

Tab. 5:

5 a Bevorzugte Altersgruppe bei der Mazoplasie

|                   |      |               |
|-------------------|------|---------------|
| Cheatle u. Cutler | 1931 | 30 - 40 Jahre |
| Feichtinger       | 1950 | 30 - 40 "     |
| Übermuth          | 1957 | 20 - 30 "     |
| Copeland          | 1960 | 20 - 40 "     |
| Widow             | 1968 | 30 - 50 "     |

5 b Altersverteilung bei der Mazoplasie

Kraushold 1961

|          |   |       |       |       |       |       |
|----------|---|-------|-------|-------|-------|-------|
| Alter:   | : | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 |
| Mazopl.: |   | 10,0% | 35,0% | 27,7% | 25,5% | 8,7%  |

Geschickter 1945

|          |   |       |       |       |         |
|----------|---|-------|-------|-------|---------|
| Alter    | : | 21-30 | 31-40 | 41-50 | über 50 |
| Mazopl.: |   | 25,8% | 48,5% | 20,0% | 5,6%    |

5 c Durchschnittsalter bei der Mazoplasie

|             |      |          |
|-------------|------|----------|
| Semb        | 1928 | 33 Jahre |
| Geschickter | 1945 | 35 "     |

5 d Häufigkeit der Mazoplasie

Beuthe (1960) 46,2% aller gesunden Frauen leiden an Mazopl.

Segschneider (1962) 20% aller gesunden Frauen leiden an Mazopl.

Kraushold (1957-59) von 368 Mammatumoren (gut. u. bös.) 80 Fälle = 21,7% Mazoplasie

## 2.5. Adenofibromatose

Der Begriff der Adenofibromatose findet in der Literatur kaum Verwendung. Der Grund liegt einerseits in der verwirrenden Nomenklatur der Dysplasien weiblicher Brustdrüsen, andererseits an dem Sammelbegriff der Mastopathia chronica cystica, unter den häufig die einzelnen Dysplasieformen, so auch die Adenofibromatose, untergeordnet werden. Dem histologischen Bild der Adenofibromatose sehr nahe kommt die Fibroadenomatosis simplex (mikrocystica), die Semb (1928) von der Fibroadenomatosis cystica abgrenzte. Er faßte die Fibroadenomatosis simplex als Vorstufe zur Fibroadenomatosis cystica auf und beschrieb sie als lokale oder generelle Proliferation des Mammagewebes ohne nachweisbare Cysten. Das makroskopische Bild der von Semb (1928) beschriebenen Veränderung liegt in der Verhärtung und Verdickung des Mammagewebes, entweder lokal, unscharf begrenzt gegen das umgebende Mammagewebe oder diffus das gesamte Gewebe befallend. Die feingewebliche Untersuchung bringt ein fibroepitheliales Gewebe, bestehend aus manchmal in unregelmäßig zusammengedrängten Milchgängen, aus Lobuli verschiedener Größe, zuweilen aus Mikrocysten und reichlich Epithelproliferationen.

Auch Sebening (1925) beschrieb bei den verschiedenen Erscheinungsformen der Mastopathia chronica cystica ein Krankheitsbild, das er als Anfangsstadium der Mastopathia chronica cystica bezeichnet und mit dem histologischen Bild der Adenofibromatose übereinstimmt. Bei der weiteren klinischen

Beobachtung fand Sebening (1925) heraus, daß es sich nicht um einen weiter fortschreitenden Prozeß im Sinne einer Mastopathia chronica cystica handelt. Die zwei Jahre später stattgefundenen Nachuntersuchungen boten einen normalen Befund der Brustdrüsen, während Sebening (1925) nach Teiloperationen bei der Mastopathia chronica cystica meist schon nach einigen Wochen oder Monaten neue Knotenbildungen oder diffuse Veränderungen in einer oder beiden Brüsten feststellte. Die von ihm dargelegten histologischen Bilder ergaben eine etwas unscharfe Abgrenzung der Drüsenfelder, die ihre gleichmäßig runde Form verloren hatten. Die peripher gelegenen Azini scheinen auseinanderzuweichen und sich zu erweitern. In einem weiter fortgeschrittenen Stadium eines anderen Drüsenläppchens drängt das einwachsende interlobuläre Bindegewebe den Lobulus gleichsam auseinander.

Das amerikanische Schrifttum bedient sich verschiedentlich des Begriffs "Adenofibrosis", wobei nicht nur das morphologische Bild sondern auch die Nomenklatur mit der von uns beschriebenen Adenofibromatosis nahezu identisch sind. Die Adenofibrosis wird als Vorstufe der "chronic cystic disease" (Mastopathia chronica cystica) aufgefaßt, wobei Bindegewebsvermehrung, Ektasie der Gänge und das Fehlen von Cysten als histologische Veränderungen angegeben werden. Taylor und Waltmann (1940) stellen bei der Beschreibung der "Adenofibrosis" die Veränderung an den Drüsenläppchen mehr in den Vordergrund.

Infolge Zuordnung der Adenofibromatose zur Summen-  
diagnose Mastopathia chronica cystica sind statisti-  
sche Untersuchungen wie Altersverteilung, Durch-  
schnittsalter, Häufigkeitsverteilung und so wei-  
ter nur spärlich vorhanden. Als einer der wenigen  
stellt Uebermuth (1957) in seiner Einteilung der  
Mastopathie (= Dysplasie bei Uebermuth) die Adeno-  
fibromatose altersstatistisch zwischen die Masto-  
dynie (im 2. - 3. Lebensjahrzehnt) und die Masto-  
pathia chronica cystica (im 5. Lebensjahrzehnt).  
Als histologisches Bild gibt er klein - cystische  
Veränderungen inmitten fibröser Gewebsumlagerung  
an.

### 3. Eigene Untersuchungen

#### 3.1. Frage- und Aufgabenstellung

Vorarbeiten für diese Studien bestanden in einer genauen statistischen Aufschlüsselung des Einsendematerials aller Probeexcisionen und Amputationspräparate des Pathologischen Institutes der Universitätsklinik Mainz mit besonderer Berücksichtigung der Dysplasien, also derjenigen Brustdrüsenveränderungen, die zahlenmäßig am häufigsten vorkommen und besonders Frauen im jüngeren Alter betreffen. Weitere Veränderungen der Brustdrüse, so die Fibroadenome, Adenome und die selteneren gutartigen Mammaerkrankungen, aber auch die Gynäkomastie und nicht zuletzt die malignen Tumoren der Mamma wurden ebenfalls erfaßt. Letztere dienen lediglich an einigen Stellen als Vergleichszahlen.

Mit der Interpretation unserer statistischen Repräsentanz von mehr als 4000 Fällen soll dem klinisch tätigen Arzt ein Leitfaden für die Beurteilung von Probeexcisionen und Amputationen hinsichtlich ihrer Beziehung "Alter- Art der Erkrankung" gegeben werden.

Obgleich in der einschlägigen Literatur des In- und Auslandes wenig über die Adenofibromatose gesagt wird, zählt sie zu den häufig diagnostizierten Mammatumoren (siehe Abb. 7) des Mainzer Pathologischen Institutes.

Im Rahmen dieser Arbeit soll neben statistischen Untersuchungen auch zur Histologie der Adenofibromatose beigetragen werden, wobei besonders auf

Veränderungen der Drüsenläppchen eingegangen werden wird. Foote und Stewart (1945) erwähnen, daß im amerikanischen Schrifttum der vergangenen Jahre nur eine Arbeit zu finden ist, die sich mit der Pathologie des Lobulus in der Brustdrüse beschäftigt.

Die Variationsbreite der Läppchenveränderungen, speziell bei der Adenofibromatose, ist groß. Nach Böhmig (1964) ist eine exakte Grenzziehung zwischen "normal", "hypoplastisch" oder "Adenom" nicht möglich. Aus diesem Grund fordert er planimetrische Messungen der Lobulusdurchmesser und Auszählen der Drüsenendbläschen der Lobuli in Serienschnitten zur Ermittlung eines Durchschnittswertes, der Vergleiche ermöglicht.

Erst dadurch können die erforderlichen Voraussetzungen geschaffen werden, die einander ähnlichen pathologischen Reaktionen im Drüsenläppchen der Mamma zu erfassen und bestimmten Krankheitsbildern zuzuordnen. Die vorliegenden Studien sollen ein Schritt auf diesem Wege sein und zugleich die Richtung für künftige Untersuchungen abstecken, das auch heute noch wenig differenzierte Gebiet der gutartigen Dysplasien der Mamma mit Maß und Zahl zu bearbeiten.

### 3.2. Untersuchungsgut und Methoden

Das Einsendematerial aller Probeexcisionen und Amputationspräparate des Pathologischen Institutes der Universität Mainz von weiblichen und männlichen Brustdrüsen der Jahre 1960 bis ein-

schließlich 1969 ist Grundlage dieser statistischen Erhebungen. Die vorliegende Zusammenstellung basiert auf Angaben des Untersuchungsantrages des Arztes und dem pathohistologischen Untersuchungsbericht. Die Unterlagen des einsendenden Arztes geben Auskunft über Namen, Alter und Wohnort. Angaben zur Anamnese der Patienten wie Geburten, Medikation, Regelstörung oder Stillgewohnheiten waren jedoch selten.

Der pathohistologische Befund informiert über Größe des eingesandten Tumors, Diagnose und Aussagen über Malignität, Benignität beziehungsweise fragliche Dignität des Tumors.

Die große Fallzahl, die Fülle der verschiedenen Diagnose, sowie Angaben über Alter, Tumorgroße und vieles mehr forderten die Aufzeichnungen der Daten auf Lochkarten. Zunächst wurden alle Angaben aus Untersuchungsantrag und pathohistologischem Befund auf einen Fragebogen übertragen und verschlüsselt. Dieser enthält die laufende Nummer, die Journalnummer und das Alter des Patienten. Die Art des Einsendematerials wurde getrennt in Probeexcisionen, einfache Amputation, erweiterte Amputation mit Ausräumung der Achselhöhle und Brustdrüsenteile.

Die Dauer der Anamnese wurde folgendermaßen zeitlich eingeteilt: zwei Wochen und weniger, zwei bis vier Wochen, vier bis sechs Wochen und mehr als sechs Wochen. Die Tumorklassifikation gliederte sich in rechts und links, die vier Quadranten und das Zentrum der Brustdrüsen.

Die Einordnung der Tumorgröße erfolgte in Stufen von 1 cm, 2-3 cm, 3-4 cm, 4-6 cm und mehr als 6 cm. Von den pathohistologischen Diagnosen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die am häufigsten vorkommenden im Fragebogen aufgeführt. Die selteneren wurden in der Rubrik "Sonderdiagnose" vermerkt und werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Nach Übertragen der verschlüsselten Daten auf Lochkarten wurden wiederholt Kontrollen der Lochkarten durchgeführt, um Fehler auszuschließen. Das Programm für die Ausrechnung in der elektronischen Rechenanlage der Universität Mainz stellte Herr Dr. med. Scheidt vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation dankenswerterweise zusammen.

Zur Beschreibung des histologischen Erscheinungsbildes der Adenofibromatose wurden insgesamt 204 eosin - hämatoxylin gefärbte Schnell- beziehungsweise Paraffinschnitte durchgesehen. Es handelt sich um Einsendematerial des Pathologischen Institutes Mainz aus den Jahrgängen 1967 - 69 mit der Diagnose "Adenofibromatose". Bei der Durchsicht der Präparate wurde auf Veränderung des Epithels, des Bindegewebes, entzündliche Infiltrationen, Sekretbildung und das Auftreten von von Saarschem Epithel geachtet. Insbesondere bestimmten wir Größe und Form der Drüsenläppchen. Die Größe der Lobuli wurde in "atrophisch", "normal" und "hyperplastisch" eingeteilt. Alle histologischen Angaben, einschließlich des Alters der Patienten, wurden auf einen vorgedruckten Fragebogen übertragen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte wegen der geringen Fallzahl manuell.

Da eine solche Einteilung in atrophische, normale und hyperplastische Drüsenläppchen naturgemäß sehr subjektiv bleiben muß, wurden histometrische Messungen der Drüsenlobuli und Auszählen der Sprossen an eosin - hämatoxylin gefärbten Schnell- beziehungsweise Paraffinschnitten mit der Diagnose "Adenofibromatose" aus dem Jahre 1967 - 68. In jedem Präparat wurden zehn Drüsenläppchen untersucht, so daß insgesamt 300 Lobuli erfaßt wurden. Die histometrischen Untersuchungen erfolgten an dem Visopanmikroskop der Firma Reichert - Wien (Nr. 340556).

Die durchgeführten Messungen der Lobulusdurchmesser und das Auszählen der Sprossen sollen Zahlenmaterial liefern, um den verwaschenen Begriff der Adenofibromatose faßbarer zu machen. Es ist aus verschiedenen Gründen nicht möglich, etwa Normalwerte für den Begriff "normales Läppchen" anzugeben, da einmal die Anzahl der untersuchten Lobuli zu gering ist und zum anderen das Untersuchungsmaterial ungeeignet ist. Um solche Normalwerte aufzustellen, müßten neben krankhaft veränderten auch gesunde Brustdrüsen herangezogen werden.

Die nachfolgende Zusammenstellung bezieht sich auf 4026 Fälle von Brustdrüsenerkrankungen aus dem Einsendungsmaterial des Pathologischen Institutes Mainz, in die alle gut- und bösartigen Mammatumoren sowie Dysplasien von männlichen und weiblichen Patienten der Jahre 1960 - 69 eingeschlossen sind. Infolge Aufklärung der Bevölkerung

über die Bedeutung der Früherkennung des Krebses und die ständig steigende Tendenz, klinische Diagnosen durch histologische Untersuchungen zu untermauern, stieg das zur Untersuchung eingesandte Brustdrüsenmaterial von 169 im Jahre 1960 bis auf 627 im Jahre 1969 an. Eine parallele Tendenz zeigt der Gesamteingang an Untersuchungsmaterial des gleichen Zeitraums.

### 3.3. Ergebnisse statistischer Untersuchungen zur Altersverteilung

Der besseren Übersicht wegen wurden alle Einsendungen von Brustdrüsengewebe jeweils in Zeitgruppen von 10 Jahren unterteilt. Insgesamt wurden 125 Fälle der Altersgruppe 10. - 19. Lebensjahr eingesandt, wobei die Gynäkomastie 29 mal vertreten ist. Die Zahl der Brustdrüsenerkrankungen stieg in der Altersgruppe von 20 - 29 Jahren mit 522 Einsendungen und zwischen 30 - 39 Jahren mit bereits 625 Fällen steil an, um mit 1138 Fällen im Alter zwischen 40 - 49 Jahren ein Maximum zu erreichen. Die Tatsache dieses beachtlichen Anstiegs erklärt sich aus dem häufigen Auftreten der Mastopathia chronica cystica in der Praemenopause, einer Phase der hormonellen Umstellung. Für das Alter zwischen 50 - 59 Jahren wurden nur noch 650 Mammaerkrankungen registriert, die im Alter zwischen 70 - 79 Jahren auf 252 Fälle zurückgehen. Im 8. Dezennium wurden noch 52 Mammatumoren untersucht. In 199 Fällen fehlt die Altersangabe.

### 3.4. Häufigkeit und Verteilung benigner und maligner Mammatumoren

Unter 4026 Einsendungen von Brustdrüsenmaterial finden sich 68,2 % (2744 Fälle) gutartiger Mammaerkrankungen, während in 27,3 % (1098 Fälle) die Diagnose eines malignen Brustdrüsentumors gestellt wurde. Beim Vergleich mit anderen Autoren (siehe unten) liegt die Zahl der bösartigen Mammatumoren niedriger. Burckhardt (1958) liefert folgende Zusammenstellung der Proportionen bös- und gutartiger Mammatumoren aus dem Schrifttum:

Tabelle 6

| Autor                         | Zahl der Fälle | mal.Tum.<br>in % | ben.Tum.<br>in % | andere<br>in % |
|-------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------|
| Semb (1923)                   | 608            | 43               | 25               |                |
| Rose (1954)                   | 645            | 47,4             | 50,4             | 2,2            |
| Severi (1954)                 | 999            | 40,5             | 59,5             |                |
| Chir.Kl.(1958)<br>Zürich      | 549            | 58,0             | 37,5             | 4,6            |
| Path.Inst.(1971)4026<br>Mainz |                | 27,3             | 68,2             | 4,3            |

In 2,8 % (112 Fälle) lag eine Kombination eines gutartigen mit einem bösartigen Tumor vor. Tumoren mit fraglicher Dignität wurden in 1,5 % (62 Fälle) diagnostiziert. Hier handelt es sich vorwiegend um Fälle von Mastopathia chronica cystica, wobei aufgrund atypischer und proliferierender Epithel-

veränderungen eine fortlaufende Kontrolle der betreffenden Patienten angeraten wurde.

### 3.5. Tumorgröße in der Brustdrüse

Die Größe des Primärtumors wurde in 83,1 % der Fälle von insgesamt 4026 Einsendungen angegeben. 16,8 % aller gutartigen und bösartigen Mammatumoren lagen in der Größenordnung unter 2 cm Durchmesser, 17,4 % waren 2 - 3 cm groß, der größte Teil (27,7 %) der eingesandten Tumoren lag in der Gruppe von 3 - 4 cm. Auf die Größenordnung von 4 - 6 cm entfielen 14,7 und auf die der größer als 6 cm großen Tumoren 10,5 %.

Eine Differenzierung der Tumorgrößen in Bezug auf Malignität und Benignität ergibt folgende Konstellation: In der Größenordnung der Tumoren unter 2 cm Durchmesser entfallen auf die gutartigen Fälle 21,3 %, auf die bösartigen 21,0 %. In der Gruppe von 3 - 4 cm stehen sich gutartig mit 22,4 % und bösartig mit 22,1 % annähernd gleichwertig gegenüber. Ein nicht so einheitliches Bild entsteht in der Größenordnung von 3 - 4 cm Durchmesser. Hier entfallen auf 27,3 % gutartige 31,9 % bösartige Neubildungen. 18,3 % der gutartigen Tumoren und 17,8 % der bösartigen stellen sich in der Gruppe von 4 - 6 cm dar. Größer als 6 cm sind 12 % der benignen und nur 8,4 % der malignen Tumoren, obwohl in der Gruppe die fast ausschließlich maligne Tumoren enthaltenden Amputationspräparate vertreten sind.

### 3.6. Anamnesedauer bei Tumorerkrankungen

Eine genaue Zeitangabe über die Dauer der Anamnese war nur in 1341 Fällen zu erhalten. Bei 7,3 % der Patienten betrug die Anamnesedauer weniger als 2 Wochen. 2 - 4 Wochen vergingen bei 4,6 % und 4 - 6 Wochen bei 3,7 % der Patienten bis ein Arzt aufgesucht wurde. 15,2 % der Patienten ließen sogar einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen verstreichen, eine Tatsache, die eine intensive Aufklärung der Bevölkerung fordert.

| Alter in Jahren                        | 10-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | 90-99 | K. A. | zu-<br>sam-<br>men |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| Adenofibromatose                       | 20    | 129   | 128   | 154   | 46    | 10    | 4     | 0     | 0     | 17    | 508                |
| Skler. Adenose                         | 1     | 12    | 10    | 16    | 5     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 45                 |
| Fibrosis mammae                        | 14    | 91    | 79    | 113   | 56    | 35    | 18    | 3     | 0     | 17    | 426                |
| Mastopathie                            | 14    | 88    | 183   | 543   | 162   | 47    | 21    | 3     | 0     | 38    | 1099               |
| Adenom                                 | 1     | 7     | 9     | 6     | 5     | 0     | 3     | 0     | 0     | 2     | 33                 |
| Fibroadenom                            | 45    | 174   | 138   | 119   | 15    | 9     | 7     | 3     | 0     | 14    | 524                |
| Gynäkomastie                           | 33    | 22    | 8     | 22    | 26    | 34    | 17    | 1     | 0     | 0     | 163                |
| Mastitis                               | 1     | 14    | 14    | 20    | 17    | 8     | 5     | 0     | 0     | 3     | 82                 |
| Gesamtzahl der<br>gestellten Diagnosen | 129   | 537   | 569   | 993   | 332   | 143   | 76    | 10    | 0     | 91    | 2880               |

Abb. 7: zeigt eine Zusammenstellung der am häufigsten diagnostizierten gutartigen Mamma-veränderungen, verteilt auf Altersgruppen von jeweils zehn Jahren Klassenbreite.

#### 4. Häufigkeitsrelationen gutartiger Mammatumoren und Dysplasien

Zur Erläuterung der Abbildung 7 muß folgendes vorausgeschickt werden: Von insgesamt 4026 Einsendungen waren 2744 gutartige Fälle. In 112 Fällen waren eine oder mehrere gutartige Diagnosen mit bösartigen kombiniert. Diese zusätzlichen Diagnosen wurden miterfaßt, so daß zu 2744 gutartigen Einsendungen weitere 136 gutartige Brustdrüsenenerkrankungen kamen, die Kombinationsformen eines gutartigen mit einem bösartigen Tumor waren. Im folgenden werden wir deshalb nicht von "Fällen" oder "Erkrankungen", sondern von "Diagnosen" sprechen.

##### 4.1. Adenofibromatose

Die Diagnose Adenofibromatose steht in der Häufigkeitsverteilung der gutartigen Brustdrüsenveränderungen mit 508 Diagnosen (17,8 % der gutartigen Mammatumoren) an dritter Stelle. Im Alter von 20 - 29 Jahren tritt die Adenofibromatose annähernd gleich häufig auf, wenn auch zwischen 40 - 49 Jahren mit 154 Diagnosen das Maximum liegt. Im 6. Dezennium kommt es zu einem Absinken auf 46 Diagnosen, um im 7. u. 8. Dezennium auf 10 bzw. 4 Diagnosen abzufallen. In 17 Fällen war keine Altersangabe zu ermitteln.

##### 4.2. Sklerosierende Adenose

Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, ist die sklerosierende Adenose die am seltensten vorkommende Dyspla-

sienform. Dieses Krankheitsbild wurde insgesamt in 45 Fällen (1,5 % der gutartigen Mammatumoren) diagnostiziert, die sich mit 12, 10 und 16 Diagnosen vorwiegend auf die Altersgruppen zwischen dem 20. und 49. Lebensjahr verteilen.

Der Erkrankungsgipfel liegt mit 16 Diagnosen im 5. Dezennium. Die sklerosierende Adenose wurde im späteren Lebensalter nur noch insgesamt 6 mal diagnostiziert. Die in der Literatur beschriebenen Werte über Altersverteilung stimmen mit den von uns gefundenen überein.

#### 4.3. Fibrosis mammae

Die Diagnose einer Fibrosis mammae wurde in 426 Fällen (14,8 % der gutartigen Diagnosen) gestellt. Die altermäßige Aufgliederung ergab eine nicht so starke Anhäufung der Erkrankung in bestimmte Altersgruppen, sondern eine mehr gleichmäßige Verteilung über alle Jahrgänge. Die Häufigkeit der Fibrosis mammae steigt im Alter von 20 - 29 Jahren auf 91 Diagnosen, nimmt zwischen 30 - 39 Jahren auf 79 Diagnosen ab, um im 5. Dezennium den Höchstwert von 113 Diagnosen zu erreichen. Danach fällt diese Dysplasienform zahlenmäßig kontinuierlich ab. Haagensen 1957 beschreibt gleichermaßen eine Abnahme der Fibrosis mammae in der ersten Hälfte des 4. Dezenniums. In der von uns ermittelten Altersverteilung liegt die bevorzugte Altersgruppe der Fibrosis mammae im höheren Lebensalter als allgemein im Schrifttum (Haagensen 1957), Widow 1968) angegeben wird. Der Schwankungsbereich der Alters-

angaben, von Haagensen zwischen 23 und 56 Jahren und Vassar und Culling (1959) zwischen 17 und 49 Jahren angegeben, wird von unseren Werten überschritten. Eine Erklärung hierfür könnte die größere Aussagekraft der von uns zusammengestellten großen Zahl der Diagnosen sein (426). Haagensen (1957) beschreibt 119 Fälle, Baumgartner und Stamm (1966) 45 Fälle und Vassar und Culling (1959) 20 Fälle von Fibrosis mammae.

#### 4.4. Mastopathia chronica cystica

Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, ist die Mastopathia chronica cystica mit 1099 Diagnosen die häufigste gutartige Mammaveränderung. Im Alter unter 30 Jahren werden jedoch Adenofibromatose und Fibrosis mammae häufiger diagnostiziert. In ähnlichem Maße wie die Fibrosis mammae tritt die Mastopathia chronica cystica in jedem Lebensalter auf, wenn auch mit 543 Diagnosen ein besonderer Schwerpunkt im Alter zwischen 40 - 49 Jahren liegt. Im Vergleich mit der Altersgruppe der 30 - 39-jährigen (183 Diagnosen) liegt hier eine Steigerungsrate um das dreifache vor.

Im 6. Dezennium reduziert sich die Mastopathia chronica cystica auf knapp ein Drittel der vorangehenden Altersgruppen. In Bezug auf die Altersverteilung der Mastopathia chronica cystica stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren überein. Ein Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Mastopathia chronica cystica (38,2 % aller gutartigen Diagnosen) mit den Literaturangaben

ist nicht möglich, weil der Ausgangspunkt der einzelnen Untersucher zu verschieden war.

Anmerkung: An dieser Stelle muß vermerkt werden, daß am hiesigen Institut die Diagnose der Mazoplasie (Mastodynne) nicht gestellt wird, sondern der Adenofibromatose bzw. Mastopathia chronica cystica zugeschlagen wird.

#### 4.5. Adenom

Das reine Adenom zählt mit 1,1 % aller gutartigen Tumordiagnosen (33 Fälle) zu den seltensten Mamma-veränderungen. Es kommt vorwiegend im jüngeren Lebensalter vor, am häufigsten zwischen 30 - 39 Jahren. Die Werte stimmen mit denen von Cheatle und Cutler (1931), Greenough und Hartwell (1903), Schultz und Brauns (1933), Gregl (1969) überein.

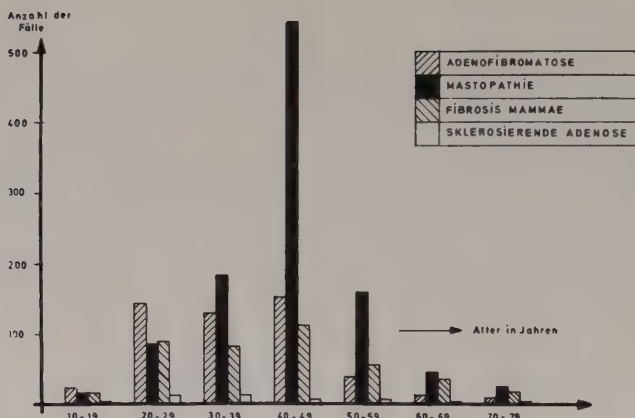


Abb. 8 Gutartige Dysplasien der weiblichen Brustdrüse, verteilt auf Altersgruppen von jeweils zehn Jahren

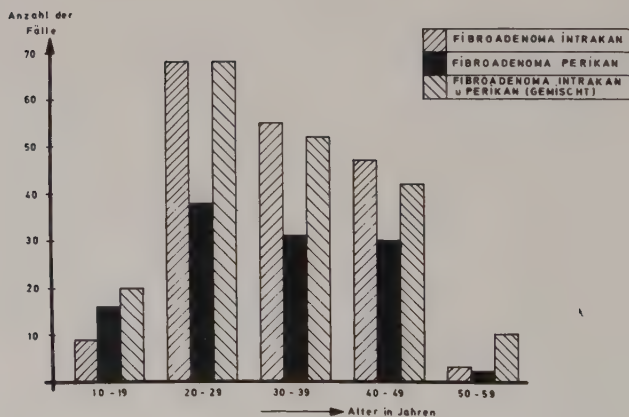


Abb. 9 Aufschlüsselung der Fibroadenome der weiblichen Brustdrüse bezüglich ihres histologischen Bildes, verteilt auf Altersgruppen von jeweils zehn Jahren

#### 4.6. Fibroadenom

Das Fibroadenom ist mit 524 Diagnosen 18,2 % der häufigste gutartige Tumor der Brustdrüse und die zweithäufigste gutartige Mammaveränderung. Mit 45 Fällen zwischen 20 - 29 Jahren stellt das Fibroadenom die häufigste Brustdrüsenerkrankung dieser Altersgruppe dar. Die Werte stimmen mit den im Schrifttum angegebenen Beobachtungen überein.

#### 4.7. Mastitis

Als entzündliche Erkrankung der weiblichen Brustdrüse wurde die Mastitis 82 mal (2,9 % der gutartigen Mammatumoren) diagnostiziert. Hierzu wurden nur Fälle von unspezifischer chronischer Entzündung der Brustdrüse gezählt. Die Mastitis findet sich nicht nur in den Altersgruppen der geschlechtsreifen Frau, sondern auch in der Postmenopause.

#### 4.8. Gynäkomastie

Die von uns diagnostizierten 163 Fälle von Gynäkomastie zeigen eine besondere Häufung in der Zeit der Pubertät und einen zweiten Gipfel im Alter zwischen 60 - 69 Jahren. Auf die zweigipflige Altersverteilung wird auch von Cheattle und Cutler (1931) hingewiesen. Die Erkrankung geht im 4. Dezennium auffallenderweise bis auf 8 Fälle zurück.

### Altersverteilung der Dysplasien

Aus der vorangestellten Abb. 7 sind die Dysplasien der Mamma herausgenommen und in Säulengruppen Abb. 8 entsprechend ihrer Altersverteilung gegliedert. Man erkennt, daß die sklerosierende Adenose im Vergleich zu den anderen Dysplasien relativ selten diagnostiziert wird. Der steile Anstieg der Mastopathia chronica cystica in der Altersgruppe von 40 - 49 Jahren ist besonders auffallend und entspricht ungefähr einer Verdreifachung des vorangehenden und nachfolgenden Dezenniums. Die Säulengruppen verdeutlichen noch einmal das bevorzugte Auftreten der Adenoïfibromatose im jüngeren Lebensalter, während die Fibrosis mammae mehr gleichmäßig im jüngeren und mittleren Lebensalter vorkommt und im höheren Alter nur langsam absinkt. Das Krankheitsbild der Mastopathia chronica cystica wird zwar in allen Altersgruppen diagnostiziert, jedoch bevorzugt zum Zeitpunkt der Menopause.

### Fibroadenom

Das Fibroadenom wurde der Vollständigkeit halber erwähnt. Genauere Angaben hierüber sind Gegenstand einer anderen Arbeit am hiesigen Institut. In dieser Abbildung erfolgt eine Aufteilung der Fibroadenome nach ihrem histologischen Erscheinungsbild. Nach der Beziehung zwischen Bindegewebe und Epithel lassen sich zwei Formen unterscheiden: Das Fibroadenoma intrakanalikulare und perikanalikulare. Beide Formen sind häufig miteinander kombiniert. Die Altersgruppe von 10 - 19 Jahren ist die

einzigste, in der die perikanalikuläre Form gegenüber der intrakanalikulären Form überwiegt.

In allen anderen Altersklassen wird das Fibroadenoma intrakanalikuläre nahezu doppelt so häufig diagnostiziert, wie das Fibroadenoma perikanalikuläre. Die Kombination von beiden Fibroadenomformen kommt zahlenmäßig der intrakanalikulären Form gleich.

## 5. Die Pathologie der Adenofibromatose der Mamma

Die nachfolgende Untersuchung basiert auf 204 histologischen Präparaten mit der Diagnose "Adenofibromatose". Es wurden neben Veränderungen des Epithels und des Bindegewebes besonders auf Form und Größe der Drüsenläppchen geachtet. Von den meisten Autoren zur Mastopathia chronica cystica hinzugerechnet, unterscheidet sich die Adenofibromatose neben ihrem Auftreten in jüngeren Altersgruppen auch in ihrer histologischen Erscheinungsform von diesem Krankheitsbild. Der Untersucher findet allenfalls Mikrozysten (38,7 %), während eine Ektasie der Gangsprossen sehr häufig beobachtet wird (in 63 % der untersuchten Präparate). Ich möchte vermerken, daß eine exakte Grenzziehung zwischen Ektasie und Zyste Ermessenssache ist.

Sowohl in den ektatischen Gangsprossen als auch in den Mikrozysten fanden wir in 15,6 % (32 von 204 Präparaten) ein homogenes bis feinkörniges eosinrotes Sekret.

Ein weiterer Unterschied zur Mastopathia chronica cystica stellt das von Saarsche Epithel dar. Nach Krompecher (1916), Schultz und Brauns (1933) sind die "blassen Epithelien" als unbedingt charakteristisch für das Krankheitsbild der Mastopathia cystica anzusehen und fänden sich ausnahmslos in jedem Fall. In unseren Präparaten waren jedoch mit von Saarschen Epithelien ausgekleidete Mikrozysten nur in 8,8 % aller Präparate nachzuweisen. In 42 % der Fälle sahen wir entzündliche Infiltra-

tionen, die entweder bestimmte Läppchenbezirke durchsetzten oder um einzelne Gänge angeordnet waren. Sie bestanden vorwiegend aus Lymphozyten; vereinzelt waren aber auch Plasmazellen und Histiozyten zu sehen. Die epithelialen Veränderungen der Adenofibromatose sind vielgestaltig. Neben den normalerweise vorkommenden kubischen Epithelien der grossen und Ausführungsgänge, mit runden bis ovalen chromatinreichen Kernen, findet man an anderen Stellen eine 2 - 3-Schichtung aus zylindrischen Zellen oder gar eine 5 - 6-Schichtung. In unseren Präparaten sahen wir in 20,4 % (42 Fälle) Epithelhyperplasien und herdförmige Epithelproliferationen. Diese Epithelproliferationen wachsen teilweise leistenförmig in die Lumina der Ausführungsgänge ein, die mitunter zu einem völligen Ausfüllen der Lichtungen führen können.

Neben Veränderungen der epithelialen Strukturen, werden auffällige Besonderheiten am Stützgewebe erkennbar. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen inter- und intralobulärem Bindegewebe, sowie dem Mantelgewebe, einem Mesenchymsaum in der Umgebung der Drüsen. Das Mantelgewebe von Böhmig (1964) als "Grenzgewebe" bezeichnet, unterliegt in jüngeren Jahren den Einflüssen des Lobulus, während es im Klimakterium vom Interstitium gesteuert werden soll. Die bei der Adenofibromatose oft zu findende Atrophie der Lobuli ist in der Regel mit einer Fibrose des Mantelgewebes verbunden. Ist das intralobuläre Bindegewebe kollagen umgewandelt oder gar hyalinisiert, so zeigt auch das Mantelge-

webe eine Verdickung und Verbreiterung der kollagenen Fibrillen. Bei stromafreien Läppchen, worunter Drüsenläppchen inmitten von Fettgewebe zu verstehen sind, ist das Mantelgewebe auffallend zart.

Das histologische Bild der Adenofibromatose ist gekennzeichnet durch eine zum Teil diffuse Zunahme des Bindegewebes, wodurch eine Formänderung durch Drüsenläppchen entsteht. Die Frage, ob die Ursache in einer intra- oder interlobulären Bindegewebszunahme liegt, wird im Schrifttum unterschiedlich gedeutet. Semb 1928, Foote und Stewart 1945, Knibbe 1946, Copeland 1960 sprechen von der intralobulären Fibrosis, während sich die meisten Autoren für die interlobuläre Fibrosis einsetzen (Luckowsky 1921, Gruber 1937, Dietrich 1926, Kückens 1928, Knibbe 1946 u.a.). Eine modifizierte Fassung der interlobulären Fibrosis gibt Junge (1932). Nach seinen Angaben wächst das um die Lobuli gelagerte Bindegewebe entlang der Ausführungsgänge in die Läppchen hinein.

Die unterschiedliche Beschaffenheit des Bindegewebes macht deutlich, daß reticuläres Stroma meist durch kollagenes oder hyalines Bindegewebe ersetzt ist. Unter Umständen kann jede dieser drei Formen isoliert auftreten.

Eine große Variationsbreite von Form und Größe der Lobuli ist für das feingewebliche Bild der Adenofibromatose geradezu charakteristisch: Vom "normalen" Typ des Drüsenläppchens, das eine rundliche bis ovale Form aufweist und gegen das umgebende interlobuläre Bindegewebe scharf abgegrenzt

ist, bis zu atrophischen und hyperplastischen Lobuli sowie bizarren Formen von dissoziierten Drüsenläppchen reicht die Skala der Formvarianten.

Pathomorphogenetisch erfolgt der Beginn der Dissoziation der Lobuli durch Einwachsen des interlobulären Bindegewebes in das Drüsenläppchen, wodurch der Zwischenraum zwischen den Sprossen ausgefüllt wird und diese auseinanderdrängt. Parallel hierzu kommt es zu einer Ektasie der Sprossen, ein Vorgang, den wir in 63,1 % der Fälle beobachten. Wenn dieser Prozeß weiter fortschreitet und das interlobuläre Bindegewebe von mehreren Stellen bis ins Läppchenzentrum vorwächst, so verliert das Läppchen immer mehr seine Abgrenzung. Im Folgestadium wird der Lobulus in einzelne Unterabteilungen gesprengt und die Läppcheneinheit ist aufgelöst. Dieser Vorgang kann so weit gehen, daß die drüsigen Teile eines Läppchens voneinander losgelöst und zerstreut gleichsam als Inseln im Stützgewebe zu liegen kommen. Diesen Vorgang bezeichnen wir als Dissoziation der Läppchen. Knapp die Hälfte unserer Fälle zeigte diese Erscheinung (48,1 %).

Neben den Veränderungen des Bindegewebes, kommt es zu einer Proliferation der Drüsenstücke, wodurch es zu einem ähnlichen Bild wie bei der prämenstruellen Proliferation, nämlich zu einer Vermehrung der drüsigen Strukturen kommt. Dieser gesamte Vorgang ist örtlich umschrieben, wodurch in der betroffenen Brustdrüse Gewebsverdichtungen und mehr oder weniger gut abgrenzbare Tumorbildungen entstehen.

Das histologische Bild der Adenofibromatose ist weit gespannt. Neben den dissoziierten Drüsenläppchen finden sich atrophische und hyperplastische Lläppchen ebenso wie "normale". Alle epithelialen Veränderungen können sowohl mit als auch ohne Bindegewebsumbau vorkommen (Abb. 12, 13, 14, 15).

|                                                    | Häufigkeit pro 204 Fälle |      |
|----------------------------------------------------|--------------------------|------|
|                                                    | absol. Zahlen            | %    |
| Ektasie der Gangspressen                           | 139                      | 68,1 |
| Dissektion der Läppchen                            | 99                       | 48,1 |
| Epithelhyperplasie und herdförmige Proliferationen | 42                       | 20,5 |
| » Saarsches Epithel                                | 18                       | 8,8  |
| Mikrozysten                                        | 79                       | 38,7 |
| Entzündliche Infiltrate                            | 86                       | 42,1 |
| Sekretion                                          | 32                       | 15,6 |

Abb. 10 Häufigkeit bestimmter hist. Kriterien der Adenofibromatose

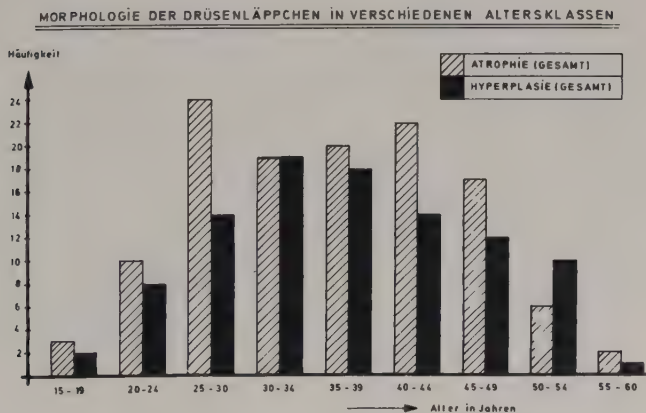


Abb. 11 Häufigkeitsverteilung atrophischer und hyperplastischer Drüsenläppchen der Adenofibromatose, in Altersgruppen zu fünf Jahren

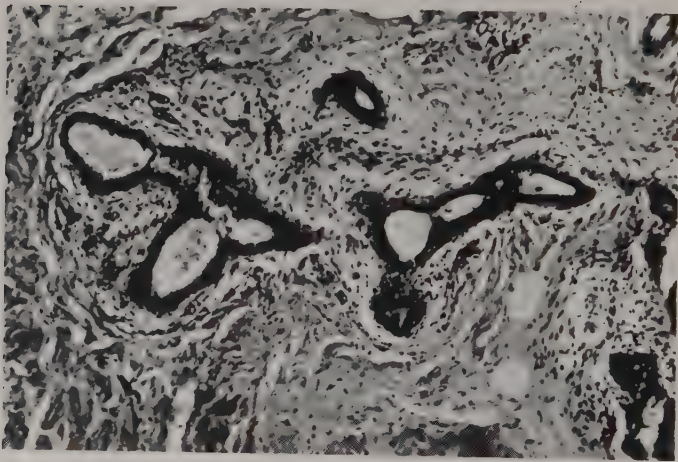
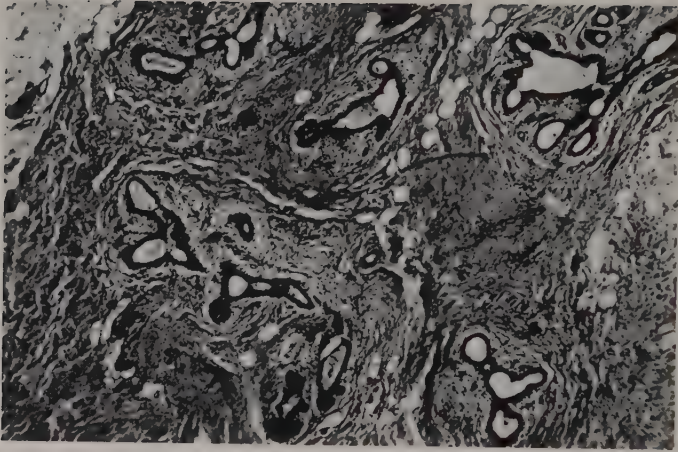


Abb. 14: Adenofibromatose der Mamma einer 36-jährigen Frau. Unregelmäßige, zum Teil dissoziierte Drüsenläppchen, Ausbildung eines zellreichen Mantelgewebes  
Formalin, Paraff., HE, Vergrößerung 70x und 230x

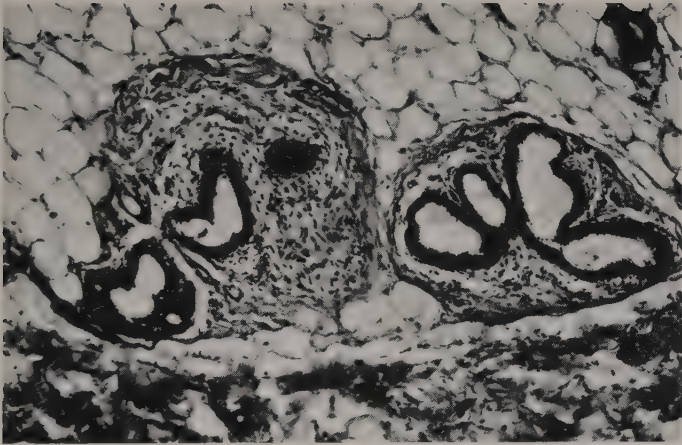


Abb. 15 Adenofibromatose der Mamma mit proliferierenden Gangsprossen, Ektasie derselben unter Ausbildung eines lockeren Mantelgewebes um die Drüsen

Formalin, Paraffin, HE, Vergrößerung 230 x

## 6. Normale und pathologische Histologie des Drüsenläppchens der Mamma

Da wir bei der Adenofibromatose sowohl atrophische, hyperplastische und normale Lobuli als auch eine Kombination dieser drei Formen finden, wurden zunächst alle 204 Präparate auf diese Veränderungen hin untersucht. Die Subjektivität des Beurteilenden ist hier mit einzubeziehen, da es schwierig ist, die Norm von den Grenzformen des Pathologischen exakt abzugrenzen. Nach Böhmig 1964 können wir bei der Mehrzahl unserer menschlichen Organe eine Gewebs- oder Strukturnorm festlegen, die beim gesunden Individuum begrenzte und bekannte Funktionsunterschiede aufweist. Die Brustdrüse und ihre epithelialen Anteile machen hier eine Ausnahme. Böhmig 1964 schreibt weiter, daß die Brustdrüse zu den wenigen, praktisch funktionslosen Organen bei allen Frauen nach Laktation und vor Gravidität sowie bei allen kinderlosen Frauen gehört. Gewebs- und Strukturnormen wären bei solchen Erwägungen von einer Funktionspermanenz abhängig, die bei der Brust nicht besteht.

In der Abb. 11 erfolgt eine Aufschlüsselung der Morphologie der Drüsenläppchen nach verschiedenen Altersklassen. Unter "Atrophie gesamt" bzw. "Hyperplasie gesamt" verstehen wir alle Präparate, in denen entweder atrophische oder hyperplastische Läppchen nachgewiesen werden konnten.

116 mal Atrophie + 11 Komb.formen = 127 Fälle

88 mal Hyperpl. + 11 Komb.formen + 99 Fälle

204 Präparate.

In insgesamt 116 Fällen fanden wir atrophische, dagegen nur in 88 Fällen hyperplastische Läppchen. Eine Kombination von Atrophie und Hyperplasie bestand in 11 Präparaten.

Die Säulentabelle (Tab. 11) legt dar, daß in fast allen Altersgruppen die atrophischen Läppchen bei der Adenofibromatose überwiegen. Während im 30. - 34. Lebensjahr beide Formen gleich häufig vorkommen, steigt die Anzahl der hyperplastischen Läppchen bei den 50 - 54-jährigen. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, zeigen die Säulengruppen des 25. - 49. Lebensjahres von kleinen Schwankungen abgesehen, eine annähernde Konstanz. Ein auffallend starker Anstieg der Zahl der Präparate mit atrophischen Läppchen erfolgt vom 25. Lebensjahr an, um nach dem 30. Lebensjahr abzufallen und in der Altersgruppe von 40 - 44 Jahren noch einmal anzusteigen. Bei den Fällen mit Hyperplasie der Lobuli ist ein ebenso kontinuierlicher An- wie Abstieg festzustellen, mit einem Maximum im 30. - 34. Lebensjahr.

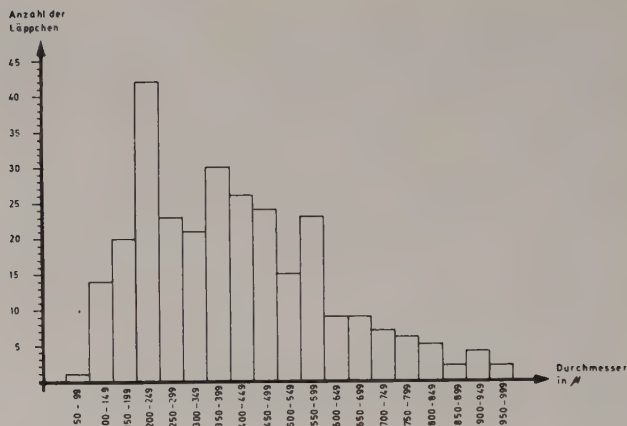


Abb. 16 Darstellung der Meßergebnisse der Läppchen-  
durchmesser bei der Adenofibromatose

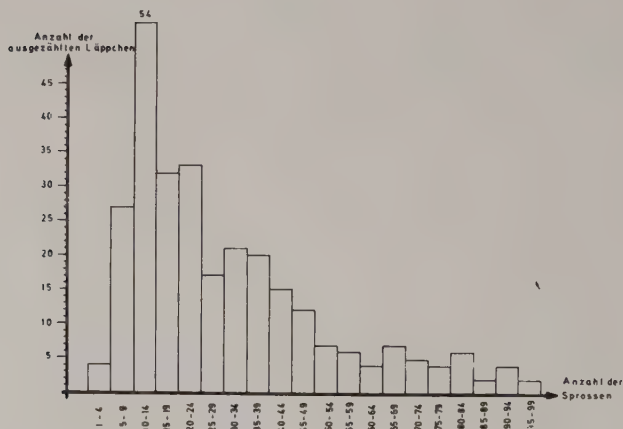


Abb. 17 Darstellung der Auszählung der Anzahl der  
Drüzensprossen in Läppchen bei der Adeno-  
fibromatose

An dieser Stelle muß betont werden, daß in dieser Tabelle nur Aussagen über atrophische und hyperplastische Läppchen gemacht werden. Unerwähnt bleiben die in vielen Präparaten gleichzeitig vorkommenden normalen Lobuli.

Die Abbildung 17 zeigt eine Aufteilung der Sprossenzahl pro Läppchen in Fünfergruppen auf der Abszisse, während auf der Ordinate die Zahl der Lobuli eingetragen ist. Es wird erkennbar, daß in einem Drüsenläppchen bis zu 100 Sprossen gezählt wurden.

Darüber hinaus fanden wir drei Fälle mit einer Sprossenzahl von 150, 220 und 230 pro Läppchen, wobei man allerdings nicht mehr von einer Lobulushyperplasie sprechen kann, sondern von einem lobulären Adenom.

Von einigen Schwankungen abgesehen, sind in dieser Tabelle zunächst zwei Säulengruppen zu unterscheiden:

Erstens die Läppchen mit 5 - 24 Sprossen, die am häufigsten vorkommen, mit einem Extremwert bei 10 - 14 Sprossen.

Zweitens die Läppchengruppe von 25 - 49 Sprossen. Nach 50 Sprossen pro Lobulus erfolgt ein gleichförmiger Abfall bis 100 Sprossen pro Läppchen. Setzt man die gefundenen Werte in Beziehung zu den Befunden über atrophische und hyperplastische Lobuli, so läßt sich folgendes ableiten:

Eine Lobulusatrophie ist in der Regel verbunden mit einer geringeren Anzahl von Sprossen im Gegensatz zu einer Lobulushyperplasie mit einem Ansteigen der Sprossenzahl. Demzufolge würde die

Läppchenatrophie der Säulengruppen von 5 - 19 Sprossen, die normalen Läppchen der Säulengruppen von 20 - 29 Sprossen und die Lobulushyperplasie der Lälengruppe von 30 - 49 Sprossen entsprechen. Von einem lobulären Adenom könnte man ab etwa 50 Sprossen sprechen.

Auf der Abszisse in Abb. 16 wurden die Läppchendurchmesser in  $\mu$  aufgetragen, auf der Ordinate die Anzahl der Läppchen. Die gemessenen Läppchendurchmesser bewegen sich in der Größenordnung zwischen  $80 \mu$  und  $1000 \mu$ . Vereinzelt wurden sogar Werte von  $1180 \mu$  und  $1230 \mu$  ermittelt. Eine Blockbildung ist im Bereich zwischen  $100 \mu$  und  $600 \mu$  festzustellen. Zwischen diesen Durchmesserwerten bewegte sich der überwiegende Teil der Drüsenläppchen mit der Diagnose "Adenofibromatose". Bei Werten über  $600 \mu$  sollte man nicht mehr von Lobulushyperplasie sprechen, sondern von lobulären Adenomen.

Während man bei Werten von  $80 \mu$  und  $300 \mu$  von Lobulusatrophie sprechen kann und Werte von  $400 \mu$  -  $600 \mu$  als Lobulushyperplasie bezeichnet, so müßten in dieser Tabelle 16 die "normalen" Läppchen in der Größenordnung von  $300 \mu$  bis  $400 \mu$  Durchmesser liegen.

## 7. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zur Pathologie und Epidemiologie vorwiegend der Dysplasien der weiblichen Brustdrüse unter besonderer Berücksichtigung der Adenofibromatose.

Unter 4026 Einsendungen von Brustdrüsengewebe der Jahre 1960 bis einschließlich 1969 fanden sich 68,2 % gutartige und 27,3 % bösartige Mammaerkrankungen. In 2,8 % der Fälle lag eine Kombination von gut- und bösartigen Erkrankungen vor, während 1,5 % der Fälle Tumoren mit fraglicher Dignität darstellten.

Die Unterteilung der Einsendungen in Altersgruppen von 10 Jahren zeigt mit 1138 Fällen von Brustdrüsenerkrankungen ein Maximum zwischen 40 und 49 Jahren.

Die Verteilung der Tumorgroße ergibt ein Überwiegen der Größenordnung von 3 - 4 cm Durchmesser. Die Anamnesedauer betrug in den meisten Fällen mehr als sechs Wochen.

Mit 1099 Diagnosen stellt die Mastopathia chronica cystica die häufigste Dysplasieform der Mamma dar. Die Diagnose "Adenofibromatose" wurde 508 mal, Fibrosis mammae 426 mal und die sklerosierende Adenose 45 mal gestellt. Der am meisten diagnostizierte Mammatumor war das Fibroadenom mit 524 Diagnosen. Als entzündliche Erkrankung der weiblichen Brustdrüse wurde die Mastitis 82 mal diagnostiziert. Als männliche Brustdrüsenerkrankung war die Gynäkomastie mit 163 Diagnosen vertreten.

Das histologische Bild der Adenofibromatose ist folgendermaßen charakterisiert: Zunahme des interlobulären Bindegewebes mit Einwachsen in die Drüsenläppchen, wodurch dieses immer mehr seine Abgrenzung verliert. Der Vorgang kann so weit gehen, daß der Lobulus in einzelne Unterabteilungen gesprengt und die Läppcheneinheit aufgelöst wird. Diesen Prozeß bezeichnen wir als Dissoziation der Läppchen, ein Vorgang, den wir in der Hälfte aller Präparate mit Adenofibromatose nachweisen konnten. Neben den Veränderungen am Bindegewebe ist eine Proliferation der Drüsenendstücke zu beobachten. In zwei Drittel der Präparate finden wir eine Ektasie der Sprossen und in einem Drittel Mikrocysten. 20,4 % der Präparate weisen Epithelhyperplasien oder herdförmige Epithelproliferationen auf. Entzündliche Infiltrationen sehen wir in 42 % der Präparate.

Neben dissoziierten Drüsenläppchen finden sich atrophische und hyperplastische Läppchen ebenso wie normale und Kombinationsformen derselben. Atrophische Läppchen sind in 116 Präparaten nachzuweisen, dagegen nur in 88 Präparaten hyperplastische Drüsenläppchen.

Histometrische Untersuchungen an 300, im Sinne einer Adenofibromatose veränderten Drüsenläppchen ergeben folgendes Bild: Die gemessenen Läppchendurchmesser bewegen sich in der Größenordnung zwischen  $80\mu$  und  $1000\mu$ . Die atrophischen Läppchen wären unserer Meinung nach zwischen  $100\mu$  und  $300\mu$ , die normalen Läppchen von  $300\mu$  bis

400  $\mu$  und die hyperplastischen Läppchen von 400  $\mu$  bis 600  $\mu$  einzuordnen. Oberhalb 600  $\mu$  müßte man von einem lobulären Adenom sprechen.

Die Auszählung der Sprossen ergibt bis zu 100 Sprossen pro Drüsenläppchen. Bei einer Lobulusatrophie finden sich in der Regel 5 bis 19 Sprossen pro Drüsenläppchen, in normalen Läppchen 20 - 29 Sprossen und bei Lobulushyperplasie 30 - 49 Sprossen. Mehr als 50 Sprossen pro Lobulus finden sich bei einem lobulären Adenom.

## 8. Literatur

1. Askanazy, M.  
Die Cystenmamma und ihr latenter Zustand.  
Schweiz. med. Wschr. 55, 1017 - 1021, (1925)
2. Askanazy, M.  
Die Beziehungen der gutartigen Erkrankungen der  
Brustdrüse zum Mammarkarzinom.  
Beitr. path. Anat., 87, 396 - 424, (1931)
3. Bässler, R.  
The Morphology of Hormone Induced Structural  
Changes in the Female Breast.  
Pathology 53, 1 - 89 (1970)
4. Baumgartner, H. und H. Stamm  
Das Problem der Mammatumoren.  
Fortshr. Geburtsh. Gynäk. 27, 60 - 111, (1966)
5. Bertels, A.  
Über die Mastitis chronica cystica und ihren  
Übergang in Carcinome.  
Dtsch. Z. Chir., 124, 9 - 46, (1913)
6. Beuthe, D.  
Clinical Aspects, pathology and therapy of  
mastodynia.  
Med. Klin. 15, 575 - 77, (1960)

7. Billroth, T.  
Die Krankheiten der weiblichen Brustdrüsen.  
Vlg. Ferd. Enke, Stuttgart 1880
8. Bloodgood, J.C.  
The Pathology of Chronic Cystic Mastitis of  
the Female Breast.  
Arch. Surg. 3, 445 - 542, (1921)
9. Böhmig, R.  
Mastopathia fibrosa cystica, ihre Epithelpro-  
liferationen und deren Beziehung zum Karzinom.  
Ergeb. allg. Path. path. Anat. 45, 39 - 116,  
(1964)
10. Brodie, B.C.  
Lectures in Pathology and Surgery.  
Longman, London, 1846
11. Burkhardt, M.  
Die gutartigen Erkrankungen der Mamma.  
Oncologia, (Basel), 11, 42 - 64, (1958)
12. Campbell, O.J.  
Relationship between cystic diseases of the  
breast and carcinoma.  
Arch. Surg. 28, 1001 - 1056, (1934)
13. Cheattle, G.L. u. M. Cutler  
Tumors of the Breast.  
J.B. Lipincott, Philadelphia, 1931

14. Colles, A.  
Treatise on Surgical Anatomy.  
Gilbert and Hodges, Dublin 1811
15. Cooper, A.P.  
The Anatomy and Diseases of the Breast.  
Lee and Blanchard, Philadelphia 1845
16. Copeland, M.L.  
Precancerous lesions of the breast.  
Postgrad. Med. 27, 332 - 336, (1960)
17. Dawson, E.K.  
A Histological Study of the Normal Mamma in  
Relation to Tumor Growth.  
Edinb.med.J. 41, 653 - 682, (1934)
18. Dietrich, A.  
Rückbildungsvorgänge, Fibromatose und Krebs.  
Dtsch. Z. Chir. 195, 145 - 156, (1926)
19. Dietrich, A. u. P. Frangenheim  
Die Erkrankungen der Brustdrüse.  
F. Enke, Stuttgart, 1926
20. Dietsch, H.  
Mastodyniefbehandlung mit männlichen Sexual-  
hormonen.  
Münch. med. Wschr. 93, 835 - 836, (1951)
21. Ewing, J.  
Normonal Relations of Chronic Mastitis.  
ed. 4, W.B. Saunders Co, Philadelphia 1940

22. Feichtiger, H.  
Ein Beitrag zur Mastdynie unter besonderer  
Berücksichtigung ihrer Entstehungsursache.  
Zbl. Gynäk. 18 a, 1153 - 1159, (1950)
23. Fischer, W.  
Über die klinische und path.-anatom. Beurtei-  
lung von Geschwülsten und cyst. Veränderungen  
der Brustdrüse.  
Dtsch. Z. Chir. 192, 1 - 12, (1925)
24. Franzas, F.  
Über die Mastopathia cystica latenta und andere  
bemerkenswerte Veränderungen in klin. symptom-  
freien weiblichen Brüsten.  
Arb. path. Inst. Univ. Helsingf., 2, 402 -  
530, (1936)
25. Foote, F.W. u. F.W. Stewart  
Comparative Studies of Cancerous Versus Non-  
cancerous Breast.  
Ann. Surg. 121, 6 - 53, (1945)
26. Gabriellanz, A.G.  
Organotherapy of Mastodynia.  
Amer. J. Obstet. Gynec. 25, 499 - 505, (1933)
27. Geschickter, C.F.  
Diseases of the Breast, ed. 2,  
J.B. Lippincott, Philadelphia 1945
28. Greenough, R.B. u. H.F. Hartwell  
Chronic Cystic Mastitis.  
J.M. Res. 2, 416 - 444, (1903)

29. Gregl, A.  
Gutartige Tumoren der menschlichen Brustdrüse.  
Med. Klin. 64, 1127 - 1132, (1969)
30. Gruber, G.B.  
Beiträge zur Histologie und Pathologie der  
Mamma.  
Virchows Arch. path. Anat. 300, 449 - 455,  
(1937)
31. Gummel, H. u. G.P. Wildner  
Probleme zur Diagnostik des Brustdrüsenkrebses  
und seine Beziehung zur Mastopathia chronica  
cystica.  
Dtsch. Gesundh.-Wes. 10, 789 - 802, (1955)
32. Haagensen, C.D.  
Diseases of the Breast.  
W.B. Saunders Co., Philadelphia 1957
33. Hamperl, H.Z.  
Über die Myothenlien der Brustdrüse.  
Virch. Arch. path. Anat. 305, 171 - 215, (1939)
34. Hodge, J., J. Surver u. G.G. Aponte  
The Relationship of Fibrocystic Disease to  
Carcinoma of the Breast.  
Arch. Surg. 79, 146 - 154, (1959)
35. Hofmann, W.D. u. F.W. Boschbach  
Die fibrosierende Adenose der weiblichen Brust-  
drüse.  
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 39 - 48, (1970)

36. v. Jaschke, R. Th.  
Biologie und Pathologie des Weibes.  
Urban u. Schwarzenberg Berlin, Wien, 1955
37. Junge, W.  
Über die Beziehung zwischen Fibrosis cystica,  
den gutartigen Tumoren und dem Carcinom der  
Brustdrüse.  
Beitr. path. Anat. 88, 595 - 650, (1932)
38. Klose, H.  
Dyshomomale Erkrankung der Brustdrüse.  
Z. ärztl. Fortb. 45, 342 - 348, (1951)
39. Knibbe, H.J.  
Betrachtung der alters- und funktionsmäßig  
bedingten Veränderungen der weiblichen Brust-  
drüse. Inaug. Diss. Tübingen 1946
40. Konjetzny, G.E.  
Mastopathie und Milchdrüsenkrebs.  
F. Enke Vlg., 2. Auflg., Stuttgart 1954
41. Kraushold, E.  
Genese und Behandlung der Mastodynie.  
Dtsch. Gesundh.-Wes. 16, 1479 - 1485, (1961)
42. Krompecher, E.  
Weitere Beiträge über das Polacystoma mammae  
und dessen Beziehungen zu den Geschwülsten.  
Virch. path. Anat. 250, 495 - 516, (1924)

43. Kudji, N.

Zur Pathologie der menschlichen Brustdrüse mit besonderer Berücksichtigung des Stromas.

Alfred Kerren, Stuttgart 1921

44. Kückens, H.

Über die Fibrosis mammae und die mit ihr zusammenhängenden Geschwulstbildungen.

Beitr. path. anat. 30, 40 - 115, (1928)

45. Löwen, C.H.

Zur frühzeitigen Erfassung des Mammacarcinoms.

Dtsch. med. Wschr. 60, 707 - 710, (1934)

46. Loughans, T.

Zur pathologischen Histologie der weiblichen Brustdrüse.

Virch. Arch. path. Anat. 58, 132 - 160, (1873)

47. Lepper, B.H., A.H. Baker u. H.A. Hartog

A Series of Causes of Duct. Papilloma of the Breast.

Lancet 2, 1031 - 1033, (1933)

48. Lewis, D. u. C.F. Geschickter

The relation of chronic cystic mastitis to carcinoma of the breast.

Surg. Gynec.Obstet 66, 300 - 307, (1938)

49. Liedberg, H.

Über Mastopathia cystica.

Acta chir. scand. 58, 369 - 424 (1931)

50. Lindgren, S.  
On mastopathia cystica.  
Acta chir. scand. 79, 119 - 140, (1936)
51. Luckowsky, A.  
Über die diffuse Fibromatose der Mamma und  
ihren Übergang in Carcinome.  
Dtsch. Z. Chir. 167, 81 - 115, (1921)
52. Maximow, A.A.  
Textbook of Histology.  
W.B. Saunders Co. Philadelphia 1964
53. Mc Swain, B. u. J.H. Fleming  
Tumors of the Breast.  
Cancer Philad. 16,1, 681, (1963)
54. Meyer, P.  
Über das Vorkommen von myoepithelialen Tumoren  
bzw. von Fibrosing adenosis der Brustdrüse.  
Oncologia 10, Basel, 254 - 267, (1957)
55. Möbius, G. u. H. Nizze  
Mastopathia fibrosa cystica und Epithelproliferationen in weibl. Brustdrüsen des Sektionsgutes.  
Frankf. Z. Path. 75, 297 - 305, (1966)
56. Mohrmann, J.E.  
Zur Diagnostik und Therapie gutartiger Veränderungen der weiblichen Brust.  
Med. Welt 40, 2075 - 2079, (1962)

57. Morehead, R.P.  
Human Pathology.  
Mc Graw Hill Book Co. 1965
58. Moskowicz, L.  
Sexual Cycle Mastopathy and Tumor Growth in  
the Breast.  
Langenbecks Arch. klin. Chir. 144, 138 - 161,  
(1927)
59. Peck, C.H. u. W.C. White  
Tumors of the Breast.  
Ann. Surg. 75, 641 - 646, (1922)
60. Reclus, P.  
La Maladie kystique des Mamelles.  
Bull. Soc. anat. Paris, 58, 428 - 433, (1883)
61. Robbins, S.L.  
Textbook of Pathology with Clinical Applida-  
tions.  
W.B. Saunders Co., Philad. 1957
62. Rose, T.F.  
Difficulties in diagnosis of breast carcinoma  
in presence of lage breast cysts.  
Med. J. Austr. 1, 708 - 710, (1954)
63. v. Saar, G.  
Über Cystadenoma mammae und Mastitis.  
Langenbecks Arch. klin. Chir. 84, 223 - 279  
(1907)

64. Samuel, M.  
Die Mastodynie.  
Zbl. Gynäk. 52, 1257, (1923)
65. Sandison, A.T.  
A study of surgically removed spezimen of  
breast, with special reference to sclerosing  
adenosis.  
J. clin. Path. 11, 101 - 109, (1958)
66. Schimmelbusch, C.  
Das Cystadenom der Mamma.  
Langenbecks Arch. klin. Chir. 44, 117 - 134,  
(1892)
67. Schultz, A.  
Pathologische Anatomie der Brustdrüse, in  
Lubarsch, O. u. Henke, F. Eds.: Handbuch der  
speziellen pathol. Anatomie und Histologie,  
Bd. 7, Teil 2, J. Springer Vlg., Berlin (1933)
68. Sebening, W.  
Zur Physiologie und Pathologie der Brustdrüse.  
Langenbecks Arch. klin. Chir. 134, 464 - 485,  
(1925)
69. Segschneider, P. P.  
On the Treatment of Mastodynia.  
Zbl. Gynäk. 84, 513 - 518, (1962)
70. Semb, C.  
Pathological-anatomical and Clinical Investi-  
gations of Fibroadenomatosis Cystica mammae.  
Acta chir. scand. 64, (suppl. 10), 1 - 484,  
(1928)

71. Severi, L.  
Die Beziehung zwischen Mastopathia chronica  
cystica und Fibroadenom der Mamma zum Mamma-  
carcinom.  
Z. Krebsforsch. 59, 679 - 686, (1954)
72. Solth, K. u. H. Löhr  
Mastopathie und Mammakarzinom  
Dt. Med. Wschr. 84, 2298 - 2299, (1960)
73. Speert, H.  
Cyclic changes in the mammary gland of the  
rhesus monkey.  
Surg. Gynec. Obstet. 73, 388 - 390, (1941)
74. Stahl, J. u. H.J. Englert  
Die Brustdrüsenerkrankungen.  
Thieme Vlg. Leipzig, (1954)
75. Stamm, H.  
Über das Schicksal gutartiger Mammatumoren.  
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 10, 905 - 916,  
(1957)
76. Stewart, F.W.  
Tumors of the Breast.  
Armed Forces Inst. of Pathology-sect. 9,  
fasc. 34, Washington D.C., 1950
77. Taylor, H.C. jr.  
The Relations of chronic Mastitis to Certain  
Hormons of the Ovary.  
Pituitary and to Coincident Gynecological  
Lesions, Surg. Gynec. Obstet. 62, 129 - 148,  
(1936)

78. Taylor, H.C. u. C.A. Waltmann  
Hyperplasias of the Mammary Gland in the Human  
Being and in the Mouse.  
Arch. Surg. 80, 735 - 757, (1940)
79. Übermuth, H.  
Klinische Beurteilung der Mastopathie.  
Med. Klin. 16, 654 - 656, (1957)
80. Vassar, F.S. u. C.T.A. Culling  
Fibrosis of the Breast.  
Arch. Path. 67, 123 - 133, (1959)
81. Werthemann, A.  
Pathological Anatomy of carcinoma of the  
Breast.  
Helv. chir. Acta 28, 240 - 266, (1961)
82. Widow, W.  
Atlas zur klinischen Diagnostik des Brustdrü-  
senkrebses, Akademie Vlg. Berlin 1963, 92 - 108
83. Whitehouse, B.  
Mastopathie and chronic mastitis.  
Surg. Gynec. Obstet. 58, 278 - 286, (1934)

## 9. Lebenslauf

Am 20.5.1944 wurde ich als Sohn der Eheleute Georg und Josephine Schramm in Birstein Kreis Gelnhausen geboren. Nach Abschluß der Grundschulzeit von 1951 - 56 besuchte ich die Anna - Schmidt - Schule in Nieder - Erlenbach bis einschließlich Untersekunda, um nach dreijähriger Oberstufenzeit das Abitur an der Kaiserin Friedrich - Schule in Bad Homburg v.d.H. abzulegen.

An der Johannes Gutenberg - Universität Mainz studierte ich von 1965 - 71 Medizin. Nach bestandenen Staatsexamen im Sommer 1971 absolvierte ich eine sechsmonatige Medizinalassistentenzeit am Pathologischen Institut der Universität Mainz.

Seit 1967 bin ich mit der Lehrerin Ulrike Schramm, geb. Häbel verheiratet und habe einen vierjährigen Sohn.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med.  
R. Bässler für die Überlassung des Themas und die  
freundliche Unterstützung bei der Abfassung der  
Arbeit danken.

Herrn Dr. E. K. W. Scheidt vom Institut für Med.  
Statistik und Dokumentation (Dir.: Prof. Dr. Dr.  
Koller) danke ich für seine hilfreichen Hinweise  
und seine freundliche Unterstützung bei der Ver-  
wendung statistischer Methoden.





